



9)

(11) Publication number: **11189594 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**21) Application number: **09357668**(51) Intl. Cl.: **C07D403/04 A61K 31/415**22) Application date: **25.12.97**

(30) Priority:

(43) Date of application publication: **13.07.99**

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: **mitsui chem inc**(72) Inventor: **MATSUNAGA AKIO  
MITA YUKI  
TSUNODA HIDETOSHI  
EDATSUGI HAJIME**

(74) Representative:

54)

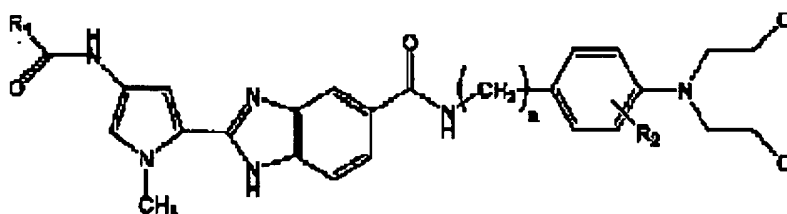
**PYRROLYLBENZIMIDAZOLE  
DERIVATIVE HAVING  
ACRYLIC ACID  
DERIVATIVE GROUP ON  
SIDE CHAIN**

57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new compound having a pyrrolylbenzimidazole skeleton as a basic skeleton and an acrylic acid derivative bound to the pyrrole ring, acting on DNA, and useful as an anticancer agent, etc.

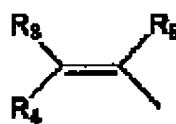
**SOLUTION:** A compound of formula [R1 is a structure of formula H; R2 is H, a 1-8C alkyl or the like; (n) is 0-; R3-R5 are each H, a 1-8C alkyl or the like], preferably 1H-2-(1-methyl-2-acryloylamino-2H-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-5-{N-[4-[N,N-bis(2-chloroethyl)aminophenyl]}}-carboxamide. The compound of formula I is obtained by reducing a nitro compound of formula III in the presence of palladium-carbon catalyst, and subsequently condensing the obtained amino compound with an

unsaturated bond-having acid derivative of the formula:  $R_1COOH$  (for example, acrylic acid) in the presence of a condensing agent such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. The compound of formula I is preferably administered as an active ingredient at a dose of 11,000 mg for an adult.

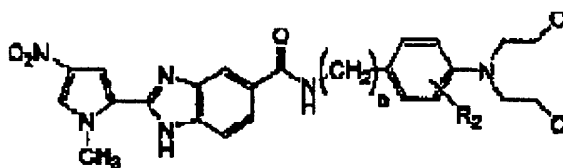


I

COPYRIGHT: (C)1999, JPO



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-189594

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月13日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/415

識別記号

2 0 7

A D U

F I

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/415

2 0 7

A D U

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平9-357668

(22) 出願日

平成9年(1997)12月25日

(71) 出願人 000005887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 松永 明夫

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72) 発明者 三田 由紀

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72) 発明者 角田 秀俊

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

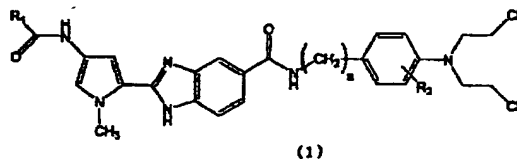
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アクリル酸誘導体を側鎖にもつピロリルベンズイミダゾール誘導体

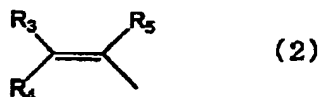
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 DNAに作用し、抗癌剤として用いられる可能性のある新規物質の創製。

【解決手段】 下記式(1)で示される化合物および薬理的に許容される塩。



(式中、R<sub>1</sub> は下記式(2)に示す構造を示し、



示す。R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、アルケニル基、置換されたフェニル基、ハロゲン原子を示す。R<sub>3</sub> とR<sub>4</sub> またはR<sub>3</sub> とR<sub>5</sub> は結合して環を形成することができる。)

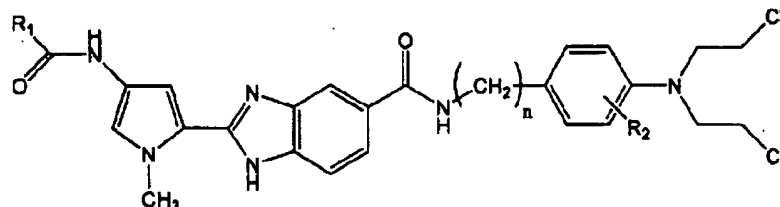
R<sub>2</sub> は水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ジアルキルアミノ基で置換された炭素数1～3のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミジノ基、置換されたフェニル基を示す。nは0～3の整数を

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式1【化1】で表される化合物およ

び薬理的に許容される塩

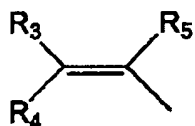
【化1】



(式1)

(式中、 $R_1$ は式2【化2】に示す構造を示し、

【化2】



(式2)

$R_2$ は水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ジアルキルアミノ基で置換された炭素数1～3のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミジノ基、置換されたフェニル基を示す。 $n$ は0～3の整数を示す。 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、アルケニル基、置換されたフェニル基、ハロゲン原子を示す。 $R_3$ と $R_4$ または $R_3$ と $R_5$ は結合して環を形成することができる。)

【請求項2】 1H-2-(1-メチル-4-アクロイルアミノピロール-2-イル)ベンズイミダゾール-5-[N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]カルボキサミドおよび薬理的に許容される塩。

【請求項3】 請求項1もしくは2に記載の化合物または薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗癌剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、DNAに結合し抗癌作用を示す新規なピロリルベンズイミダゾール誘導体である化合物とそれを含む医薬組成物、特に抗癌剤への利用に関する。

【0002】

【従来の技術】DNAに結合して作用する抗癌剤は多くある。その中で、DNAをアルキル化するアルキル化剤、DNAの塩基対の間にはまり込むインターカレーターなどが代表であり、シクロホスファミド、アドリアマ

イシン等の抗癌剤が知られており、実際に臨床に用いられている。DNAへの結合には、この他にマイナーグループへの結合という様式があることも、すでによく知られている。

【0003】ところがこのマイナーグループへの結合を示す抗癌剤は未だ研究段階である。その代表的な例を挙げればディスタマイシンの誘導体、デュオカルマイシンの誘導体などがある。また、DNAに結合する物質としてピロリルベンズイミダゾールを骨格とする化合物群が、特開平09-003065号公報に開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、DNAに作用し抗癌剤として用いられる可能性のある新規物質の創製である。

【0005】

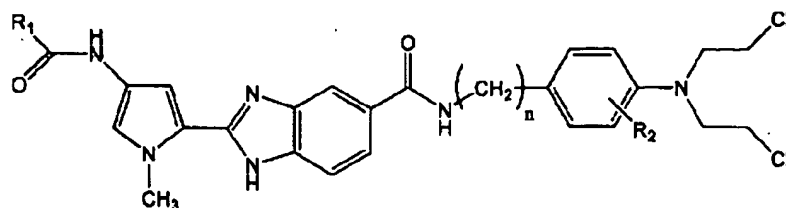
【課題を解決するための手段】本研究では、特開平09-003065号公報に開示されたピロリルベンズイミダゾールを基本骨格として新規な化合物を探索した。当該公報中では側鎖としてアミジンやグアニジンが用いられている。これらは先に示したディスタマイシンにも見られる置換基であり、DNAとの結合を強める働きがあると考えられている。それ以外にも多くの置換基が検討されている。

【0006】われわれは、前述の特許の中では全く検討されていない、ピロールの4-位にアクリル酸誘導体が結合している新規の誘導体を合成した。それらの生物活性を調べた結果、腫瘍細胞に対する増殖阻害活性を示す化合物を見出した。すなわち、以下に示す化合物群が新規な構造を有し、かつ抗癌剤としての有用性をもつことを見出し、この発明を完成させた。すなわち本発明は、

【1】 一般式1【化3】で表される化合物および薬理的に許容される塩

【0007】

【化3】

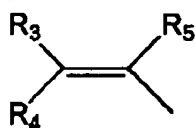


(式1)

(式中、R<sub>1</sub>は式2〔化4〕に示す構造を示し、

【0008】

〔化4〕



(式2)

R<sub>2</sub>は水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ジアルキルアミノ基で置換された炭素数1～3のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミジノ基、置換されたフェニル基を示す。nは0～3の整数を示す。

【0009】R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、アルケニル基、置換されたフェニル基、ハロゲン原子を示す。R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>またはR<sub>3</sub>とR<sub>5</sub>は結合して環を形成することができる。)であり、また、

【0010】〔2〕 1H-2-(1-メチル-4-アクロイルアミノピロール-2-イル)ベンズイミダゾール-5-[N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]カルボキサミドおよび薬理学的に許容される塩であり、また、

【0011】〔3〕〔1〕もしくは〔2〕に記載の化合物または薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗癌剤である。

【0012】

【発明の実施の形態】以下、本発明をさらに詳細に説明する。初めにこの文書中で用いる用語あるいは略語の一部について説明をする。炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基等である。炭素数1～8のアルコキシ基とは、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基が酸素原子と結合した基を示す。

【0013】ジアルキルアミノ基で置換された炭素数1～8のアルキル基とは、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基で置換されたメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オ

クチル基等を示す。

【0014】置換されたフェニル基とは、置換位置2、3、4、5、6位に独立して、水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ジアルキルアミノ基で置換された炭素数1～3のアルキル鎖、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミジノ基等で置換されたフェニル基である。

【0015】ハロゲン原子とはF、Cl、Br、Iである。DCCはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドであり、CDIはN,N'-カルボニルジイミダゾールであり、EDCIは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩であり、DECPはジエチルシアノホスホネイトであり、HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

【0016】DMFはジメチルホルムアミド、DMSOはジメチルスルホキシド、IPAはイソプロパノールを表す。Pd-Cはパラジウム付き活性炭を表し、通常そのパラジウムは5～10%である。

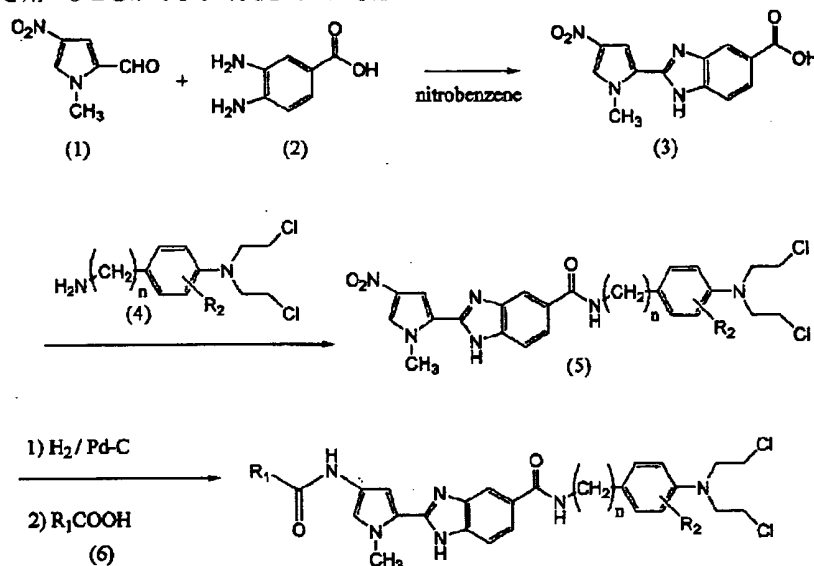
【0017】R<sub>1</sub>COOHで表される酸としては、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、メチルクロトン酸、桂皮酸、α-メチル桂皮酸、2-メチル桂皮酸、4-メチル桂皮酸、1-シクロヘキサノ-1-カルボン酸、グラニル酸等が例示されるが、これらに限られるものではない。また、cis、transの区別のあるものについては区別を付けていない。次にこれらの化合物の合成法を説明する。ただし、説明文中の( )内の数字は後に示す反応式1中の( )内の数字と一致する。

【0018】はじめに、1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキシアルデヒド(1)と3、4-ジアミノ安息香酸(2)をニトロベンゼン中で130℃～還流温度、望ましくは140～170℃で加熱し、閉環体(3)を得る。これにN,N-ジクロロエチルアミノベンゼン誘導体(4)を結合する。得られたニトロ体(5)をPd-Cを触媒に用いて接触還元にてアミノ体とし、不飽和結合を有する酸誘導体(6)を結合する。このときアミノ体とR<sub>1</sub>COOHで表される酸(6)を適当な縮合剤を用いて結合しても、酸誘導体(6)を適当なクロル化試薬を用いて酸クロリドに変換した後アミノ体と結合しても、さらに相当する入手可能な酸クロリドを用いてアミノ体と結合してもよい。

【0019】ここでいう適当な縮合剤とはDCC、CDI、EDCI、DECP等であり、これらの縮合剤を用

いるときにHOBt等の助剤を用いることもできる。また、適当なクロル化試薬として、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキサリクロリドのような一般的なクロル化試薬を用いることができる(反応式1) [化

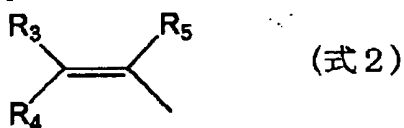
5]  
【0020】  
【化5】



(反応式1)

(式中、 $R_1$ は式2 [化6] に示す何れかの構造を示し、

【0021】  
【化6】



(式2)

$R_2$ は水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ジアルキルアミノ基で置換された炭素数1～3のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミジノ基、置換されたフェニル基を示す。 $n$ は0～3の整数を示す。 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～8の直鎖または分枝したアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、アルケニル基、置換されたフェニル基、ハロゲン原子を示す。 $R_3$ と $R_4$ または $R_3$ と $R_5$ は結合して環を形成することができる。)

【0022】本発明の化合物は適当な酸との塩の形で用いることができる。用いられる酸としては、薬理的に使用可能なものであれば特に制限はないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、フマル酸、マレイン酸、蓚酸、マロン酸、こはく酸などが例示できる。

【0023】本発明の化合物は抗癌剤として用いることができる。適用される癌種は、白血病、骨肉腫、乳癌、

卵巣癌、胃癌、大腸癌、肺癌、頭頸部癌等である。これらの化合物は治療目的に応じて、各種の製剤によって投与される。製剤化は公知の方法により可能である。

【0024】剤形としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、固形製剤としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等、液剤としては、溶液としての注射剤の他、懸濁剤、シロップ剤、乳剤等、さらにその他の製剤として坐剤等が考えられる。

【0025】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、乳糖、デンプン、結晶セルロース等の賦形剤、水、アルコール類、単シロップ、デンプン液、ゼラチン溶液、メチルセルロース溶液、ヒドロキシプロピルセルロース溶液等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、デンプン等の崩壊剤、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸、結晶性セルロース、軽質無水ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩等の滑沢剤等である。

【0026】さらに錠剤の場合、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0027】カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチン

カプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0028】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において汎用されているもの、例えば水、アルコール類、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、植物油類等が使用できる。さらに本発明の化合物に水を加え、適切な界面活性剤の存在下に懸濁性水溶液、さらにはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 (HC 0-60) 等の界面活性剤等を用いた乳濁液として使用される。なお、食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0029】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0030】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。投与方法には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、その他の条件、疾患の程度に応じた方法で投与される。通常1日～1ヶ月の間に1～数回投与され、これを繰り返して実施することもできる。また、投与量は用法、患者の年齢、性別、その他の条件、疾患の程度に応じて適宜考慮されるが、成人1

回あたり有効成分の含有量は1～1,000mgである。

【0031】抗癌剤の現在の技術水準から言って、汎用されるアドリアマイシン、シスプラチン等の薬剤でも作用と副作用の分離は十分とは言えない。本発明の化合物の副作用は、抗癌剤として用いることが可能なレベルである。

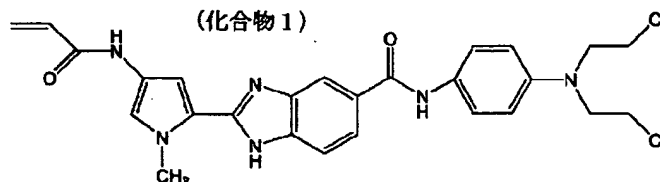
【0032】

【実施例】さらに本発明を以下の実施例によって説明する。ただし、本発明はこれらの例に限定されるものではない。N, N-ビス(2-クロロエチル)-1, 4-フェニレンジアミン塩酸塩、1H-2-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-イル)ベンズイミダゾール-5-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]カルボキサミドは、特開平09-003065号公報にある実施例を参考に別途合成した。また、ここに示す化合物番号は、試験例の化合物番号に一致する。

【0033】実施例1 (化合物番号1) 1H-2-(1-メチル-4-アクロイルアミノピロール-2-イル)ベンズイミダゾール-5-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]カルボキサミド [化7] の合成

【0034】

【化7】



【0035】1H-2-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-イル)ベンズイミダゾール-5-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]カルボキサミド0.68g (1.36mmol)をDMF 10mLとメタノール8mLの混合溶液に溶解し、4N塩酸0.34mLを加えた(固体析出)。10%Pd-C (wet)を用いて定法により対応するアミノ体に還元した。Pd-Cを濾去し、溶媒をおよそ半分の量まで濃縮した。

【0036】次に、トリエチルアミン0.24mL (1.64mmol)、アクリル酸0.11mL (1.64mmol)、DCCO.34g (1.64mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。さらに、アクリル酸0.12mL、DCCO.34gを加えて室温で5時間攪拌した。生じたウレアを濾去し、残液をシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム+2～4%メタノール)で精製し、ジエチルエーテルで固化して目的物0.18g (25%)を微赤色の粉末として得た。

【0037】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 12.

8.0 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.02 & 9.96 (s+s, 1H), 8.33 & 8.02 (s+s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.68-7.49 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.01 & 6.97 (s+s, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.44-6.35 (dd, 1H), 6.24-6.16 (dd, 1H), 5.71-5.66 (dd, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.78 (s, 8H)

【0038】実施例2 (化合物番号1のメタンスルホン酸塩) 1H-2-(1-メチル-4-アクロイルアミノピロール-2-イル)ベンズイミダゾール-5-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成

1H-2-(1-メチル-4-アクロイルアミノピロール-2-イル)ベンズイミダゾール-5-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]]カルボキサミド90mgをメタノール5mLに溶解し、メタンスルホン酸16μLを加え、室温で2時間

攪拌した。溶液が1 mL程度になるまで濃縮し、静置すると黄色固体が生じた。これを濾取し、表題化合物70 mg (66%)を得た。

【0039】融点：170℃以上で分解

NMR (DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.32 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.72 (s, 8H), 2.33 (s, 3H)

【0040】試験例 抗腫瘍活性

これらの化合物の抗腫瘍活性について説明する。試験の方法は以下のとおりである。96穴培養プレートにマウスB16メラノーマ細胞をまき、1日後に化合物を加え、さらに3日間5%CO<sub>2</sub>中37℃で培養した。Cancer. Res. 1988年48巻589~601頁に示された方法に準じて、50%の増殖抑制を起こすのに必要な化合物濃度を求めた。その結果、化合物番号1の化合物は、50%阻止作用を示す薬物濃度が、0.22  $\mu$ g/mLであった。

【0041】

#### 製剤例1 錠剤の調製

化合物1	30 g
乳糖	68 g
結晶セルロース	20 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g

上記の製剤処方に従い、本発明化合物1 (有効成分)、乳糖、結晶セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを量り取り、よく混合した。これを打錠機により製錠し、1錠あたり120 mg (化合物30 mg含有)の直径7 mmの円形の素錠を得た。さらに常法に従い、被覆、着色、艶出し等の工程を経て均一な光沢の錠剤を得た。

【0042】

#### 製剤例2 注射剤の調製

化合物1	1 g
プロピレングリコール	1,000 mL

上記の製剤処方に従って本発明化合物を秤量し、プロピレングリコールに溶解、滅菌操作を行った。これを5 mLずつアンプルに封入、5 mg注射剤を製造した。

【0043】

【発明の効果】本発明の化合物はDNAに作用し、抗癌剤として用いることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 枝次 一

千葉県茂原市東郷1900番地1 三井製薬工業株式会社内



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**